

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. Januar 2003 (30.01.2003)

PCT

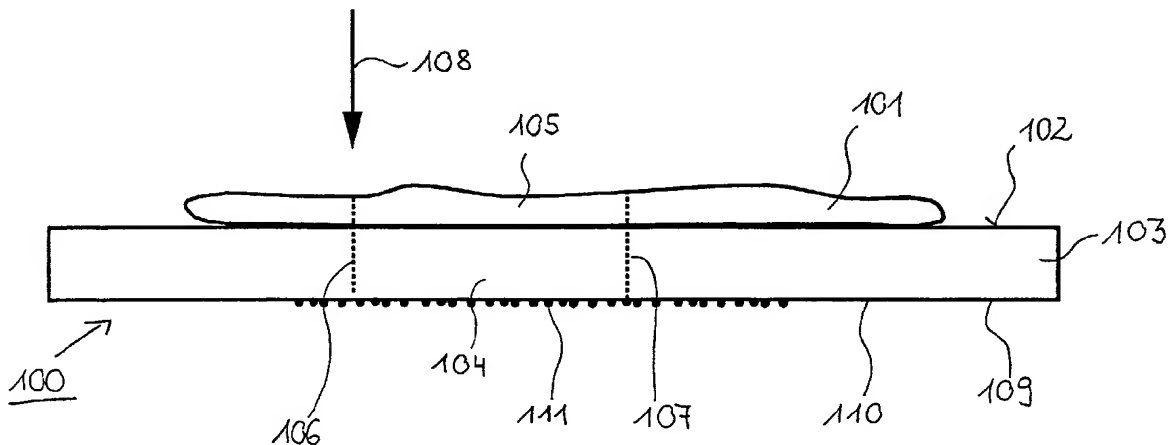
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/008934 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **G01N 1/04**, 1/28, G02B 21/34
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **UNIVERSITÄTSKLINIKUM CHARITE MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER HUMBOLDT-UNIVERSITÄT ZU BERLIN** [DE/DE]; Schumannstrasse 20/21, 10117 Berlin (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE02/02594
- (22) Internationales Anmeldedatum: 15. Juli 2002 (15.07.2002)
- (72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KÖLBLE, Konrad** [DE/DE]; Zeltinger Strasse 72, 13465 Berlin (DE).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (74) Anwalt: **BITTNER, Thomas, L.**; Boehmert & Boehmert, Meinekestrasse 26, 10719 Berlin (DE).
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
- (30) Angaben zur Priorität: 101 35 091.0 15. Juli 2001 (15.07.2001) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SPECIMEN HOLDER FOR DISSECTING, AND METHOD FOR PRODUCING THE SPECIMEN HOLDER

(54) Bezeichnung: OBJEKTTRÄGER ZUM DISSEZIEREN UND VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG DES OBJEKTTRÄGERS



(57) Abstract: The invention relates to a specimen holder (100) for dissecting a preparation and to the production of the specimen holder itself. The specimen holder (100) comprises a supporting substrate (103), whereby a dissecting section (104) is provided on said supporting substrate (103) and can be separated, together with a preparation section (105), from the supporting substrate (103) when dissecting a preparation (101). Mobilizing agents (111) for creating an electromagnetic force interaction as a reaction to an application of an electromagnetic force are placed at least in the area of the dissecting section (104). The mobilizing agents are placed in a manner that permits the dissecting section (104) to be displaced in a specific manner as a result of the force interaction.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung bezieht sich auf einen Objektträger (100) zum Dissezierten eines Präparats und eine Herstellung des Objektträgers. Der Objektträger (100) umfasst ein Trägersubstrat (103), wobei an dem Trägersubstrat (103) ein Dissezierabschnitt (104) vorgesehen ist, welcher beim Disseziieren eines Präparats (101) zusammen mit einem Präparatsabschnitt (105) von dem Trägersubstrat (103) getrennt werden kann. Zumindest im Bereich des Dissezierabschnitts (104) sind Mobilisierungsmittel (111) zum Ausbilden einer elektro-magnetischen Kraftwechselwirkung als Reaktion auf eine Anwendung einer elektro-magnetischen Kraft angeordnet, so dass der Dissezierabschnitt (104) als Folge der Kraftwechselwirkung gezielt verlagert werden kann.



WO 03/008934 A1



GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Objektträger zum Dissezieren und Verfahren zur Herstellung des Objektträgers

Die Erfindung liegt auf dem Gebiet des Dissezierens von menschlichem, tierischem oder pflanzlichem Gewebe und betrifft insbesondere einen Objektträger zum Dissezieren eines Präparats sowie ein Verfahren zum Herstellen des Objektträgers.

- 5 Objektträger werden genutzt, um Präparate für Untersuchungen in geeigneter Form zur Verfügung zu stellen. Zu den Untersuchungsarten gehören beispielsweise mikroskopische Untersuchungen. Die Präparate werden üblicherweise auf transparente Glas- oder Kunststoffobjektträger aufgebracht, um anschließend untersucht zu werden. Bei einer mikroskopischen Untersuchung wird der Objektträger zu diesem Zweck in die optische Achse eines Mikro-
- 10 skops gebracht.

- Beim Dissezieren wird ein Präparat, beispielsweise ein Gewebeabschnitt, auf einem Objektträger angeordnet. Anschließend wird von dem Präparat ein Präparatabschnitt getrennt und einer weiteren Untersuchung zugeführt. Mikrodissektion ist ein Verfahren, mit dem isolierte oder in einem Gewebe lokalisierte zelluläre, supra- und subzelluläre Strukturen abgetrennt
- 15 werden und einer weiteren analytischen oder präparativen Aufbereitung zugänglich gemacht werden. Die Mikrodissektion kann hierbei manuell, mikromanipulativ mechanisch mit Hilfe eines Skalpells oder einer Nadel in direktem Kontakt mit der Gewebeprobe oder kontaktfrei mit Hilfe fokussierter Laserstrahlung ausgeführt werden. Letzteres Verfahren wird als LMD-Verfahren bezeichnet (LMD – „Laser Micro Dissection“).

- 20 Ein LMD-Verfahren ist beispielsweise in dem Dokument US 5,998,129 beschrieben. Bei dem bekannten Verfahren wird in einem ersten Schritt mit Hilfe einer Laserstrahlung ein von dem Präparat auf einem herkömmlichen Glasobjektträger zu dissezierender Abschnitt, der im folgenden als Präparatabschnitt bezeichnet wird, mit Hilfe einer Laserstrahlung von dem restlichen Präparat getrennt. Anschließend wird der isolierte Abschnitt mittels eines zusätzlichen
- 25 Laserimpulses mobilisiert, so daß der Abschnitt in ein Auffanggefäß verlagert wird. Dieses Verfahren hat den Nachteil, daß der dissezierte Abschnitt nicht nur von dem übrigen Präparat getrennt wird, sondern die Laserstrahlung auch eine zerstörende Wirkung auf den Präparatabschnitt, welcher anschließend weiter untersucht werden soll, ausüben kann. Darüber hinaus kann in den meisten Fällen keine morphologische Nachbeobachtung des dissezierten Präpa-
- 30 ratabschnitts ausgeführt werden. Die teilweise zerstörerische Wirkung der Laserstrahlung ist

insbesondere bei hochenergetischen Laserstrahlen ein Problem, beispielsweise bei Laserstrahlung im blauen Wellenlängenbereich von etwa 322 nm. Mögliche Beschädigungen des Präparatabschnitts können in diesem Fall dadurch reduziert werden, daß auf den Präparatabschnitt eine UV-absorbierende Folie aufgebracht wird, die mittels der Laserstrahlung
5 schneidbar ist.

Der von dem übrigen Präparat und dem restlichen Objektträger mit Hilfe der Laserstrahlung getrennte Abschnitt fällt nach dem vollständigen Durchtrennen der Verbindung zwischen Präparatabschnitt und dem übrigen Präparat infolge der Gravitationskraft von dem Objektträger ab und steht für eine weitere Untersuchung bzw. Aufbereitung zur Verfügung. Hierbei
10 können jedoch elektrostatische Kräfte oder Kohäsionseffekte das Lösen des Abschnitts von dem übrigen Präparat erschweren. Dieses ist auch eine Folge des Haftens des Präparatabschnitts am darunterliegenden Glas- oder Kunststoffobjektträger. Das kontaktfreie Disseziieren mit Hilfe der Laserstrahlung ist deshalb für besonders kleine Mikrodissektate, welche aus einzelnen Zellen oder subzellulären Strukturen bestehen, sehr aufwendig oder sogar unmöglich.
15

Ein weiteres Phänomen, das oft zum Verlust besonders kleiner dissezierter Abschnitte führt, ist die unregelmäßige Flugbahn der Präparatabschnitte beim Lösen infolge der Gravitationskraft von dem übrigen Präparat. Dieses tritt insbesondere dann häufig auf, wenn als Objektträger freigespannte Kunststoffolien verwendet werden. In Verbindung mit den freigespannten Kunststoffolien besteht darüber hinaus das Problem, daß sich der zu dissezierende Abschnitt während der Einwirkung der Laserstrahlung zum Disseziieren nicht selten aus der Fokusebene der Laserstrahlung herausbewegt. Dieses kann zu einer Verschiebung des Abschnitts auf der Objektträgerfolie führen, so daß das anschließende Auffangen des Abschnitts in dem Auffanggefäß nicht mehr ohne größeren Aufwand möglich ist.
20

Des weiteren kann das bekannte kontaktfreie Verfahren zum Disseziieren mit Hilfe von Laserstrahlung in Verbindung mit lebenden Zellen, die mittels einer Zellzucht kultiviert werden, nur in beschränktem Umfang genutzt werden. Um die Viabilität während des Disseziierens zu erhalten, müssen die Zellen in diesem Fall möglichst während des gesamten Verfahrens von einer dünnen Schicht einer isotonen Nährstofflösung umgeben sein. Bei dem bekannten
25 Disseziervorgang mittels Laserstrahlung verhindern jedoch kohäsive Kräfte der Nährstofflösung ein effektives Mobilisieren des dissezierten Präparatabschnitts zur Trennung von dem übrigen Präparat und zum Verlagern in das Auffanggefäß mittels Gravitationskräften allein.
30

Das Problem der ineffektiven Mobilisierung des dissezierten Abschnitts zum Lösen von dem übrigen Präparat/Objektträger verstärkt sich bei der Nutzung hochauflösender Immersionsmikroskope, da das Immersionsöl aufgrund seines Kontaktes mit dem Objektträger zusätzlich adhäsiv wirksam wird.

- 5 Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, eine verbesserte Möglichkeit zum Dissezieren von Präparaten anzugeben, so daß insbesondere Einzelzellen oder subzelluläre Strukturen, wie beispielsweise Organellen, Zellkerne, ganze Chromosomen oder Chromosomabschnitte, zuverlässig und effektiv disseziert werden können.

- 10 Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch einen Objektträger nach Anspruch 1, eine Vorrichtung zum Dissezieren nach Anspruch 12 sowie ein Verfahren nach Anspruch 17 gelöst.

- Die Erfindung umfaßt als wesentlichen Gedanken insbesondere das Vorsehen von Mobilisierungsmitteln im Bereich eines Dissezierabschnitts an einem Trägersubstrat, welcher beim Dissezieren eines auf dem Trägersubstrat aufgebrachten Präparats von dem Trägersubstrat zusammen mit einem dissezierten Präparatabschnitt getrennt werden kann. Die Mobilisierungsmittel wechselwirken mit einer elektro-magnetischen Kraft, die zum gezielten Verlagern den Dissezierabschnitts mit dem dissezierten Präparatabschnitt beim Lösen derselben von dem übrigen Präparat angewendet wird. Auf diese Weise kann der Dissezierabschnitt mit dem hierauf befindlichen Präparatabschnitt in definierter Weise von dem übrigen Trägersubstrat getrennt und verlagert werden. Die einer Trennung des Dissezierabschnitts mit dem hierauf angeordneten Präparatabschnitt entgegenwirkenden Kräfte werden überwunden und können eine Trennung nicht verhindern, wie dieses bei Verfahren nach dem Stand der Technik möglich ist, wenn das Trennen des Dissezierabschnitts allein aufgrund der Gravitationskraft erfolgen soll.

- 25 Der Ausdruck „elektromagnetische Kraft“ in der hier verwendeten Bedeutung umfaßt sowohl eine Mobilisierung mit Hilfe eines elektrischen Feldes, das mittels des Anlegens einer elektrischen Spannung erzeugt wird, als auch das Mobilisieren mit Hilfe einer Magnetkraft, wobei die Magnetkraft mit Hilfe eines elektrischen Magneten oder eines Permanentmagneten erzeugt werden kann. Die in verschiedenster Art und Weise erzeugbare elektro-magnetische Kraft wechselwirkt mit den Mobilisierungsmitteln im Bereich des Dissezierabschnitts am Trägersubstrat zum Verlagern des Dissezierabschnitts und des hierauf befindlichen Präparatabschnitts.

Eine zweckmäßige Weiterbildung der Erfindung sieht bei dem Objektträger ein Barrierensubstrat zur Stützung des Trägersubstrats vor. Mit Hilfe des Barrierensubstrats wird das Trägersubstrat unterstützt, wenn dieses beispielsweise selbst keine ausreichende Steifigkeit zum Aufspannen des zu dissezierenden Präparats entwickelt.

- 5 Zum Schutz des Präparats beim Dissezieren kann bei einer zweckmäßigen Ausgestaltung des Objektträgers vorgesehen sein, daß oberhalb einer Präparatoberfläche auf einer Vorderseite des Trägersubstrats ein Deckelsubstrat zum Deckeln des Präparats beim Dissezieren angeordnet ist.

- 10 Um eine ausreichende Fixierung des Trägersubstrats und des Deckelsubstrats zueinander sicherzustellen, kann bei einer zweckmäßigen Fortbildung der Erfindung vorgesehen sein, daß das Trägersubstrat und das Deckelsubstrat miteinander verklebt sind.

- Das Anordnen der Mobilisierungsmittel ist bei einer bevorzugten Ausführungsform des Objektträgers auf einfache Weise dadurch ermöglicht, daß auf einer Rückseite des Trägersubstrats eine Rückfläche gebildet ist, auf welcher die Mobilisierungsmittel aufgebracht sind.
- 15 Hierdurch ist das oberflächige Auftragen der Mobilisierungsmittel ermöglicht.

- Eine vorteilhafte Ausgestaltung der Erfindung sieht vor, daß bei dem Objektträger zwischen der Präparatoberfläche auf der Vorderseite des Trägersubstrats und einer Rückfläche auf einer dem Trägersubstrat zugewandten Rückseite des Deckelsubstrats optische Kopplungsmittel zum Optimieren optischer Eigenschaften im Bereich eines dissezierten Präparatabschnitts
- 20 vorgesehen sind. Bei den Kopplungsmitteln kann es sich beispielsweise um ein Harz handeln, mit dem die optischen Eigenschaften, wie der Brechungsindex, im Bereich des Dissezierabschnitts und des Präparatabschnitts für eine anschließende mikroskopische Untersuchung optimiert sind.

- Bei einer bevorzugten Ausführungsform des Objektträgers sind zumindest im Bereich eines
- 25 an dem Deckelsubstrat gebildeten Deckel-Dissezierabschnitts auf einer von dem Trägersubstrat abgewandten Vorderseite des Deckelsubstrats weitere Mobilisierungsmittel zum gezielten Verlagern des Deckel-Dissezierabschnitts zusammen mit dem Dissezierabschnitt als Reaktion eine Anwendung der elektro-magnetischen Kraft angeordnet. Auf diese Weise ist die Mobilisierbarkeit des Dissezierabschnitts mit dem dissezierten Präparat verbessert. Bei dem
- 30 Anordnen der Mobilisierungsmittel und der weiteren Mobilisierungsmittel ist die Dichte und

der Umfang der Mobilisierungsmittel bzw. der weiteren Mobilisierungsmittel so zu wählen, daß eine anschließende Untersuchung des dissezierten Präparatabschnitts nach dem Trennen von dem übrigen Präparat, insbesondere mit Hilfe eines Mikroskops, in ausreichendem Maße möglich ist. Der Fachmann wird deshalb in der Regel einen Kompromiß zwischen möglichst effektiver Mobilisierbarkeit des Dissezierabschnitts/Deckel-Dissezierabschnitts infolge des Anwendens der elektro-magnetischen Kraft und geeigneten Eigenschaften für eine experimentelle Untersuchung des Dissezierabschnitts/Deckel-Dissezierabschnitts zu finden haben.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform des Objektträgers sind das Trägersubstrat und/oder das Deckelsubstrat aus Kunststoff. Hierdurch ist ein hochwertiger Objektträger geschaffen, bei dem die Dicke des Trägersubstrats und/oder des Deckelsubstrats an den individuellen Anwendungsfall angepaßt werden kann. Kunststoff hat darüber hinaus den Vorteil, daß er mit Hilfe einer Laserstrahlung beim Dissezieren leicht durchtrennt werden kann.

Das Trennen des Dissezierabschnitts/Deckel-Dissezierabschnitts von dem übrigen Objektträger mit Hilfe von Laserstrahlung ist bei einer Fortbildung des Objektträgers dadurch erleichtert, daß das Trägersubstrat und/oder das Deckelsubstrat jeweils als eine Folie ausgebildet sind. In diesem Fall kann die Intensität der Laserstrahlung gering gewählt werden, was nachteilige zerstörerische Effekte der Laserstrahlung auf das Präparat vermindert oder ganz ausschließt.

Um das mit besonderer Exaktheit ausführbare Laserdisseziervorgehen ausführen zu können, kann bei einer zweckmäßigen Ausgestaltung des Objektträgers vorgesehen sein, daß der Dissezierabschnitt von dem Trägersubstrat und/oder der Deckel-Dissezierabschnitt von dem Deckelsubstrat mittels Laserstrahlung trennbar sind.

Bei einer vorteilhaften Ausführungsform des Objektträgers ist vorgesehen, daß jeweilige Randabschnitte des Trägersubstrats und/oder des Deckelsubstrats zumindest teilweise auf einem Stützrahmen gelagert sind. Hierdurch wird sichergestellt, daß das Trägersubstrat und/oder das Deckelsubstrat sich während des Dissezieren nicht verziehen, was für die Lokalisierung des Dissezierabschnitts nachteilig sein könnte.

Der beschriebene Objektträger kann zweckmäßig in Verbindung mit einer Vorrichtung zum Dissezieren eines Präparats genutzt werden. Die Vorrichtung weist neben einem Objektträgerhalter zum Aufnehmen des Objektträgers Disseziermittel zum Dissezieren des Präparats

auf, das auf dem Objektträger angeordnet werden kann. Ein von dem Objektträger, welcher an dem Objektträgerhalter angeordnet werden kann, getrennter Dissezierabschnitt mit einem dissezierten Präparatabschnitt kann von einer Auffangeinrichtung aufgenommen werden. Um eine Verlagerung des Dissezierabschnitts von dem Objektträger in die Auffangeinrichtung zu
5 veranlassen, ist bei der Vorrichtung eine Krafterzeugungseinrichtung zum Erzeugen einer elektro-magnetischen Kraft und zum Ausüben der elektro-magnetischen Kraft auf zumindest den Dissezierabschnitt des an dem Objektträgerhalter anzuordnenden Objektträgers vorgesehen. Mit Hilfe der Krafterzeugungseinrichtung ist eine gezielte Mobilisierung des Dissezierabschnitts nach dem Trennen von dem Objektträger ermöglicht.

- 10 Eine kostengünstig herstellbare Vorrichtung ist bei einer Weiterbildung der Erfindung dadurch geschaffen, daß die Krafterzeugungseinrichtung zum Erzeugen der elektro-magnetischen Kraft und zum Ausüben der elektro-magnetischen Kraft auf zumindest den Dissezierabschnitt einen Dauermagneten umfaßt. Mit Hilfe des Dauermagneten kann die zur Mobilisierung des Dissezierabschnitts notwendige Kraft auf einfache Weise zuverlässig er-
15 zeugt werden.

- Zum Ausbilden der Kraft zur Mobilisierung des Dissezierabschnitts kann bei einer bevorzugten Ausbildungsform der Erfindung vorgesehen sein, daß die Krafterzeugungseinrichtung zum Erzeugen der elektromagnetischen Kraft und zum Ausüben der elektromagnetischen Kraft auf zumindest den Dissezierabschnitt eine elektrische Spannungsquelle zum Ausbilden
20 eines elektrischen Feldes umfaßt. Bei dieser Ausführungsform wird vorzugsweise eine elektrischen Gleichspannung an das Trägersubstrat angelegt, so daß auf die Mobilisierungsmittel die Kräfte eines elektrischen Feldes wirken. Wenn der Dissezierabschnitt mit den Mobilisierungsmitteln teilweise von dem übrigen Trägersubstrat getrennt ist, wird sich der Dissezierabschnitt infolge des elektrischen Feldes bereits teilweise relativ zu dem übrigen Trägersubstrat
25 verlagern. Sobald eine vollständige Durchtrennung der Verbindung des Dissezierabschnitts mit dem übrigen Trägersubstrat vollzogen ist, wird aufgrund der Nachwirkung der Kräfte des elektrischen Feldes der Dissezierabschnitt gezielt verlagert.

- Zum exakten Ausführen des Dissezierens an dem Präparat sieht eine vorteilhafte Ausgestaltung der Vorrichtung eine Mikroskopeinrichtung zum Mikroskopieren des zu dissezierenden
30 Präparats vor.

Zum Dissezieren mit Hilfe von Laserstrahlung ist bei einer vorteilhaften Ausführungsform der Vorrichtung eine Optikeinrichtung zum Führen einer Laserstrahlung beim Dissezieren des Präparats vorgesehen.

5 Der beschriebene neue Objektträger kann mit Hilfe eines Verfahrens hergestellt werden, welches die folgenden Schritte umfaßt: Bereitstellen eines Trägersubstrats mit einem Dissezierabschnitt, welcher beim Dissezieren eines Präparats zusammen mit einem Präparatabschnitt von dem Trägersubstrat getrennt werden kann; und Anordnen von Mobilisierungsmitteln zu-
10 mindest im Bereich des Dissezierabschnitts, so daß als Reaktion auf eine Anwendung einer elektro-magnetischen Kraft auf den Dissezierabschnitt eine elektro-magnetische Wechselwirkung zwischen den Mobilisierungsmitteln und einer Krafterzeugungseinrichtung ausgebildet werden kann. Auf diese Weise können Objektträger hergestellt werden, die für beliebige Dissezierv Verfahren nutzbar sind. Die in dem Objektträger vorgesehenen Mobilisierungsmittel ermöglichen beim Dissezieren eine gezielte und wirksame Mobilisierung zum Trennen des
15 Dissezierabschnitts mit dem Präparatabschnitt von dem Objektträger bzw. dem übrigen Präparat.

Die Mobilisierungsmittel können bei einer zweckmäßigen Ausgestaltung des Verfahrens auf einfache Weise dadurch aufgebracht werden, daß die Mobilisierungsmittel mit Hilfe des Auftrocknens einer Partikelsuspension auf dem Trägersubstrat angeordnet werden.

20 Wenn das Trägersubstrat eine Kunststoffolie ist, kann bei einer zweckmäßigen Fortbildung der Erfindung vorgesehen sein, daß die Kunststoffolie mit den Mobilisierungsmitteln, die die Form einer Partikellösung/-suspension verwendet werden, koextrudiert wird. In diesem Fall wird das Trägersubstrat mit den Mobilisierungsmitteln in einem Herstellungsschritt geschaffen.

25 Zum Stützen von Trägersubstraten, insbesondere dünnen Trägersubstraten, kann bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung vorgesehen sein, daß das Trägersubstrat zur Unterstützung auf einem Barrierensubstrat gelagert wird.

Zur Stabilisierung des Objektträgers sieht eine vorteilhafte Weiterbildung der Erfindung vor, daß ein Rand des Trägersubstrats zumindest teilweise auf einem Rahmen gelagert wird.

30 Die Erfindung wird im folgenden anhand von Ausführungsbeispielen unter Bezugnahme auf eine Zeichnung näher erläutert. Hierbei zeigen:

- Figur 1 einen Objektträger mit einem Trägersubstrat im Querschnitt;
- Figur 2 eine Ausführungsform eines Objektträgers mit Trägersubstrat und Dekkelsubstrat im Querschnitt;
- Figur 3 eine Ausführungsform eines Objektträgers mit Trägersubstrat und Barriersubstrat im Querschnitt;
- 5 Figur 4 eine perspektivische Darstellung des Objektträgers nach Figur 3;
- Figuren 5A und 5B ein Auffanggefäß mit und ohne Dissektat;
- Figur 6 eine Ausführungsform einer Vorrichtung zum Dissezieren eines Präparats, wobei ein Objektiv oberhalb des Präparats angeordnet ist;
- 10 Figur 7 eine schematische Darstellung einer Vorrichtung zum Dissezieren, wobei ein Objektiv unterhalb des Präparats angeordnet ist; und
- Figur 8 eine schematische Darstellung zur Erläuterung des Dissezierens bei Verwendung eines elektrischen Felds.

Figur 1 zeigt ein Objektträger 100 und ein Substrat 101, welches auf einer Vorderseite 102 eines Trägersubstrats 103 des Objektträgers 100 angeordnet ist. Beim Dissezieren wird ein Dissezierabschnitt 104 von dem übrigen Trägersubstrat 103 isoliert, was beispielsweise das Heraustrennen eines rechteckigen oder runden Abschnitts aus dem Trägersubstrat 103 bedeutet. Zusammen mit dem Dissezierabschnitt 104 wird ein hierauf angeordneter Präparatabschnitt 105 von dem übrigen Präparat 101 isoliert. Bei dem Ausführungsbeispiel nach Figur 1 werden der Dissezierabschnitt 104 und der Präparatabschnitt 105 entlang von Linien 106, 107 vom Rest des Trägersubstrats 103 und vom Rest des Präparats 101 getrennt. Die Trennung kann mit Hilfe beliebiger Verfahren ausgeführt werden. Vorzugsweise wird eine Laserstrahlung genutzt, die in Figur 1 mit Hilfe eines Pfeils 108 schematisch dargestellt ist. Mit Hilfe der Laserstrahlung 108 werden sowohl das Trägersubstrat 103 als auch das Präparat 101 entlang der Linien 106, 107 durchtrennt.

Auf einer von dem Präparat 101 abgewandten Seite 109 des Trägersubstrats 103 ist eine Rückfläche 110 gebildet, auf welcher Mobilisierungsmittel 111 angeordnet sind. Bei den Mobilisierungsmitteln handelt es sich um Partikel, die mit einer elektro-magnetischen Kraft wechselwirken, die auf den Objektträger 100 mit dem hierauf angeordneten Präparat 101 zumindest im Bereich des Dissezierabschnitts 104 wirkt. Die Mobilisierungsmittel sind bei der in Figur 1 dargestellten Ausführungsform über den Bereich des Dissezierabschnitts 104 hin-

aus auf der Rückfläche 110 verteilt. Es kann jedoch auch vorgesehen sein, daß die Mobilisierungsmittel 111 nur auf einen engen Bereich begrenzt sind, der als Dissezierabschnitt dient.

Das Trägersubstrat 103 ist vorzugsweise aus einer Kunststoffolie. Als Folienmaterial kommen bevorzugt transparente Polymere zum Einsatz, die zweckmäßig zugfest, inert und/oder temperaturstabil sind. Die Folienmaterialien können im Bereich der Wellenlänge der Laserstrahlung 108 absorbieren oder nicht. Bei Verwendung von N2-Lasern eignen sich zum Beispiel im UV-Wellenlängenbereich um 320 nm gut absorbierende Polyethylenterephthalate (PET) oder Polyethylennaphtalate (PEN) als Trägersubstrate 103.

Das Anordnen der Mobilisierungsmittel 111 an dem Trägersubstrat 103 kann auf beliebige Weise geschehen. Hierbei ist jedoch darauf zu achten, daß einerseits eine ausreichende elektromagnetische Wechselwirkung entwickelt wird, wenn die elektromagnetische Kraft zum Mobilisieren des Dissezierabschnitts 104 mit dem Präparatabschnitt 105 angewendet wird. Andererseits ist zu beachten, daß der Anteil der Mobilisierungsmittel 111 in Form von Partikeln so gering zu halten ist, daß der Mobilisierungsabschnitt 104 mit dem darauf angeordneten Präparatabschnitt 105 nach dem Trennen von dem Trägersubstrat 103 in einer für die mikroskopische Identifikation des interessierenden Präparatabschnitts 105 vor der Mikrodissektion und die weiteren Untersuchungen geeigneten Form zur Verfügung steht. Wenn das anschließende Untersuchen das Mikroskopieren umfaßt, dürfen die Mobilisierungsmittel 111 eine solche Untersuchung nicht verhindern. Die Mobilisierungsmittel 111 können beispielsweise mit Hilfe des Auftrocknens einer Lösung oder einer Suspension mit magnetischen Partikeln angeordnet werden. Hierbei kann es sich zum Beispiel um eine Lösung oder eine Suspension kubischen Magnetits (Fe_3O_4) oder von Dextranpartikeln handeln. Das Ausbilden des Objekträgers 100 kann auch mittels Koextrusion einer Dispersion mit magnetischen/magnetisierbaren Partikeln und eines Kunststoffmaterials, wie PET oder PEN erfolgen.

Figur 2 zeigt eine weitere Ausführungsform eines Objekträgers 200 in Seitenansicht. Der Objekträger 200 umfaßt ein Trägersubstrat 201 und ein Deckelsubstrat 202 zum Deckeln eines Präparats 203, welches auf dem Trägersubstrat 201 angeordnet ist. Bei der in Figur 2 dargestellten Ausführungsform ist das Präparat 203 von oben und von unten geschützt. In Hohlräumen 204, 205 zwischen dem Präparat 203 und einer Rückfläche 206 auf einer Rückseite 207 des Deckelsubstrats 202 ist ein optisches Koppelmaterial angeordnet, um die optischen Eigenschaften beim Untersuchen nach dem Dissezieren zu verbessern. Bei dem opti-

schen Kopplungsmaterial kann es sich beispielsweise um ein Harz oder eine Nährlösung handeln.

Gemäß der schematischen Darstellung in Figur 2 wird ein Laserstrahl 209 auf den Objektträger 200 angewendet, um einen Dissezierabschnitt 210 von dem Trägersubstrat 201, einen Präparatabschnitt 211 von dem Präparat 203 und einen Deckel-Dissezierabschnitt 212 von dem Deckelsubstrat 202 entlang von Linien 213, 214 zu trennen. Nach dem Trennen kann ein Verbund mit dem Dissezierabschnitt 210, dem Präparatabschnitt 211 und dem Deckel-Dissezierabschnitt 212 mittels Anwendens einer elektro-magnetischen Kraft auf den Objektträger 200 wenigstens im Bereich des Dissezierabschnitts 210 und des Deckel-Dissezierabschnitts 212 mobilisiert werden. Zu diesem Zweck sind auf einer Rückfläche 215 Mobilisierungsmittel 216 und in dem Deckelsubstrat 202 weitere Mobilisierungsmittel 217 vorgesehen. Hinsichtlich der Ausbildung der Mobilisierungsmittel 216 und der weiteren Mobilisierungsmittel 217 gilt das in Verbindung mit den Mobilisierungsmitteln 111 bei der Erläuterung von Figur 1 Gesagte entsprechend. Die Mobilisierungsmittel können gemäß Figur 2 sowohl auf einer Oberfläche als auch in dem Material angeordnet sein, welches als Trägersubstrat 201 bzw. Deckelsubstrat 202 verwendet wird. Die Anordnung der Mobilisierungsmittel in dem Material kann beispielsweise mit Hilfe einer Koextrusion des Materials für das Träger- bzw. das Deckelsubstrat 201, 202 und der magnetischen/magnetisierbaren Partikel ausgeführt werden.

Figur 3 zeigt schematisch einen anderen Objektträger 1 mit einem Präparat 2 im Querschnitt. Der Objektträger 1 umfaßt einen Rahmen 3, auf den flächig ein Kleber 4 aufgebracht ist, der eine beispielsweise 20µm dicke Barrierefolie 5, die zum Beispiel aus Polyethersulfon (PES) ist. Auf die Barrierefolie 5 ist flächig ein weiterer Kleber 6 aufgebracht, der eine beispielsweise 0,9µm dicke Trägerfolie 7 fixiert, die zum Beispiel aus Polyethylenterephthalat (PET) ist. Abweichend von der schematischen Darstellung in Figur 3 ist der beispielsweise mittels Siebdruck aufgebrachte weitere Kleber 6 nach Lamination der Trägerfolie 7 in der Praxis so stark komprimiert, daß die Trägerfolie 7 im freigespannten Bereich auf der Barrierefolie 5 planar aufliegt. Eine der Barrierefolie 5 zugewandte Seite der Trägerfolie 7 ist beispielsweise mit magnetischen Polymeren 8, insbesondere mit magnetischen Dextranpartikeln beschichtet. Derartige Dextranpartikel sind beispielsweise in der Druckschrift Grüttner, C. et al.: *New types of silica-fortified magnetic nanoparticles as tools for molecular biology applications*, J. Magn. Magn. Mat. 1999;194: 8-15, beschrieben.

Figur 4 zeigt eine perspektivische Darstellung des Objektträgers 1 nach Figur 3. Der Objektträger 1. Der Rahmen 3 ist exzentrisch ausgeschnitten, um das möglichst nahe Heranfahren hochvergrößernder Immersionsobjektive zu ermöglichen.

Figur 5A und 5B zeigen schematisch ein Auffanggefäß 9 zum Aufnehmen von mobilisierten Dissektaten. Ein Behälter 10, der aus transparentem Kunststoff sein kann und bei einer Ausführungsform einen Durchmesser von 7,5mm und eine Wandhöhe 4mm aufweisen kann, ist unterlegt von einer Magnetkrafteinrichtung 11 zum Erzeugen einer Magnetkraft beim Disseziieren. Die Magnetkrafteinrichtung 11 ist beispielsweise ein NdFeB-Ringkernmagnet mit einem Außendurchmesser von etwa 7,5mm, einem Innendurchmesser von etwa 3,0 mm und einer Höhe von etwa 1,5 mm. Es kann sich jedoch auch um eine stromdurchflossene Spule handeln. In Figur 5A ist das Auffanggefäß 9 in unbeschicktem Zustand gezeigt, d.h. vor dem Anwenden der Magnetkraft auf den zu dissezierenden Abschnitt, während in Figur 5B ein (Mikro-)Dissektat 12 auf einem Boden 13 des Auffanggefäßes 9 lokalisiert ist. Das Dissektat 12 umfaßt einen Dissezierabschnitt 14 und einen Präparatabschnitt 15 und wurde mittels der von der Magnetkrafteinrichtung ausgeübten Magnetkraft nach dem Disseziieren mobilisiert, um gezielt auf dem Boden 13 des Auffanggefäßes 9 lokalisiert zu werden.

Bei der Gestaltung von speziellen Ausführungsformen der Objektträger haben sich die folgenden Kriterien als wesentlich für die Optimierung herausgestellt:

(A) Hochreine Folienoberflächen

Die verwendeten Folienmaterialien für Barriere- und/oder Trägersubstrat müssen generell vollständig fett- und klebstofffrei sein, um eine leichte Lösung der beiden Substrate im Bereich des Dissezierabschnitts zu erreichen.

(B) Lösungsmittel- und temperaturresistente sowie flüssigkeitsdichte Verklebung

Unter den für die Gewebsfixierung, Entparaffinierung und Färbung verwendeten Chemikalien stellen organische Lösungsmittel, wie Xylol, die aggressivsten Substanzen dar. Um kapillarraktionsvermittelte Folien-Adhärenzphänomene zu vermeiden, sollte die randliche Verklebung der Barriere- und Trägerfolienmaterialien zweckmäßig flüssigkeitsdicht sein. Ferner kann bei einem Einsatz der Objektträger in der Gewebestruktur der Gebrauch von Sterilisationsverfahren und damit eine Stabilität der Objektträger unter herkömmlichen Autoklavierbedingungen notwendig werden. Um dies zu erreichen, können 75mm x 21mm messende Plättchen aus handelsüblichen Epoxydharz-Leiterplattenbasismaterial (FR-4) mit einer Dicke von

1mm vollflächig mit Transferfolienkleber (z.B. der Acrylatdispersionskleberfolie 467MP der Firma 3M Deutschland GmbH) laminiert werden. In dieses Laminat können rechteckige Fenster der Dimension 51mm x 18mm geätzt werden. Kleberseitig wurden dann PES-Folie von 20µm Dicke straff auflaminiert. Dieses komplexe Laminat wird PES-folienseitig im Siebdruckverfahren unter Auflassung der ausgeätzten Areale mit einer etwa 20-30µm dünnen Kleberschicht (wässriger Acrylatdispersions-Siebdruck-Klebstoff SP4533 der Firma 3M Deutschland GmbH) versehen. Auf diese Kleberschicht werden dann PEN- (TEONEX Q71 der Firma DuPont Teijin (<http://www.dupontteijinfilms.com/datasheets/q71.htm>) oder PET-Folien von <2µm bzw. <1µm Dicke straff auflaminiert. Wesentlich ist, daß die beiden Folien im freigespannten Bereich möglichst distanzfrei planar anliegen.

(C) Kompatibilität mit Verfahren der Immunhistochemie

Bei Verwendung von Methoden zur hitzeinduzierten Wiedergewinnung von Epitopen (sog. „heat induced epitope retrieval“ – HIER) werden üblicherweise die auf speziell oberflächenbehandelte Objektträger aufgezogenen Paraffinschnitte zwischen 1 und 10 Minuten in Zitrat- oder Ethylendiamin-Tetraessigsäure-(EDTA) Puffern im Dampfdrucktopf gekocht. Dies stellt sowohl für die Adhärenz der Schnitte auf der Trägerfolie als auch für die Dichtigkeit der Folienverbindung eine besondere Belastung dar. Es sei bei einer Ausführungsform ein Herstellungsverfahren für Mehrfachfolienobjektträger (MFOT) vorgesehen sein, welches ein zweiminütiges HIER-Verfahren in pH 6,0 Zitratpuffer bei guter Funktionalität ermöglicht.

(D) Kompatibilität mit Verfahren der Zell- und Gewebekultur

Durch Verwendung von MFOT als Substrate für die Zell- oder Gewebekultur können unter Verwendung von zellbiologischen Standardverfahren der Zellzucht lebende Zellen auf der Trägerfolienseite des MFOT adhären aufgezogen und/oder kultiviert werden. Dies ermöglicht die Verwendung der Lasermikrodissektion zur selektiven Gewinnung von lebenden Zellen. Um die Viabilität der Zellen während der Lasermikrodissektion nicht zu beeinträchtigen, müssen diese möglichst immer von einer wenigstens dünnen Schicht von Kulturmedium auf der Trägerseite des MFOT umgeben sein. In den herkömmlichen Lasermikrodissektionsverfahren verhindern kohäsive Kräfte in der Mediumflüssigkeit verhindern eine effektive Mobilisierung isolierter Einzelzellen oder Gewebsareale in die Auffanggefäße. Völlig unmöglich wird die Gewinnung von lebenden Zellen bei Verwendung von freigespannten Einzelfolien unter hochvergrößernden Immersionsobjektiven, da das Immersionsöl durch seinen objektivseitigen Kontakt mit der Einzelfolie zusätzlich adhäsiv wirksam wird. Durch die erfindungsgemäße Verwendung einer Trägerfolie mit Partikeln, die mit einer angewendeten elektro-

magnetischen Kraft wechselwirken, wird eine leichtere Gewinnbarkeit von lebenden Zellen mit der Mikrodissektion ermöglicht.

Figur 6 zeigt schematisch einen Aufbau zum Dissezieren. Ein Mikroskop 21 umfaßt einen verfahrbaren Tisch 13, auf dem ein Objektträger 1 fixiert werden kann. An der Unterseite -
5 das ist die der Barrierefolie zugewandte Seite der Trägerfolie 7 – des MFOT 1 ist das zu mikrodissezierende Präparat 2 aufgezogen. Das Präparat wird entlang der optischen Achse 16 von einer Beleuchtungsquelle 20 illuminiert und kann zur Auswahl des interessierenden Präparateanteils durch das Okular 15 inspiziert werden. Die Isolation des interessierenden Präparateanteils durch Laserablation kann entweder durch Verfahren des Objektträgertischs 13 oder
10 durch optische Ablenkung des aus der Laserquelle 18 gespeisten Laserstrahls 19 erfolgen. Nach vollständig zirkumferentieller Isolation wird das Mikrodissektat durch die magnetische Anziehungskraft des NdFeB-Ringkernmagnet 11 in das auf der Auffanggefäßhalterung 17 angebrachte Auffanggefäß 9 hinein verbracht.

Figur 7 zeigt schematisch einen weiteren Aufbau zum Dissezieren. Ein inverses Mikroskop
15 31 umfaßt einen verfahrbaren Tisch 13, auf dem der MFOT 1 fixiert werden kann. An der Barrierefolie zugewandten Seite der Trägerfolie 7 (Unterseite) des MFOT 1 ist das zu mikrodissezierende Präparat 2 aufgezogen. Das Präparat wird entlang der optischen Achse 16 von einer Beleuchtungsquelle 20 illuminiert und kann zur Auswahl des interessierenden Präparateanteils durch das Okular 15 inspiziert werden. Die Isolation des interessierenden Präparateanteils durch Laserablation kann entweder durch Verfahren des Objektträgertischs 13 oder
20 durch optische Ablenkung des aus der Laserquelle 18 gespeisten Laserstrahls 19 erfolgen. Nach vollständig zirkumferentieller Isolation wird das Mikrodissektat durch die magnetische Anziehungskraft des NdFeB-Ringkernmagnet 11 in das auf der Auffanggefäßhalterung 17 angebrachte Auffanggefäß 9 hinein verbracht.

25 Figur 8 zeigt eine Ausführungsform, bei an einen Objektträger 80 ein Pol einer elektrischen Spannungsquelle 81 angelegt ist. Der andere Pol der Spannungsquelle 81 ist mit einer Elektrode 82 verbunden. Im Bereich einer Dissezierabschnitts 83 des Objektträgers 80 sind als Mobilisierungsmittel zumindest teilweise geladene Partikel 84 angeordnet. Mit Hilfe einer von der Spannungsquelle 81 zur Verfügung gestellten Gleichspannung wird ein elektrisches
30 Feld erzeugt, was mit den Partikeln 85 wechselwirkt und aufgrund dieser Wechselwirkung des Dissezierabschnitts 83 nach dem Trennen von dem übrigen Objektträger 80 gezielt mobilisiert und verlagert, zweckmäßig in ein Auffanggefäß (nicht dargestellt), wobei der Dissezier-

abschnitt 83 vor dem vollständigen Lösen wegen der Wechselwirkung der Partikel 84 mit dem elektrischen Feld zunächst nach unten klappt, was in Figur 8 mittels gestrichelter Linien angedeutet ist.

- Die in der vorstehenden Beschreibung, den Ansprüchen und der Zeichnung offenbarten Merkmale der Erfindung können sowohl einzeln als auch in beliebiger Kombination für die Verwirklichung der Erfindung in ihren Verschiedenen Ausführungsformen von Bedeutung sein.
- 5

Ansprüche

1. Objektträger (100) zum Dissezieren eines Präparats, mit einem Trägersubstrat (103),
wobei an dem Trägersubstrat (103) ein Dissezierabschnitt (104) vorgesehen ist, welcher
5 beim Dissezieren eines Präparats (101) zusammen mit einem Präparatabschnitt (105)
von dem Trägersubstrat (103) getrennt werden kann, dadurch gekennzeichnet,
daß zumindest im Bereich des Dissezierabschnitts (104) Mobilisierungsmittel (111)
zum Ausbilden einer elektro-magnetischen Wechselwirkung als Reaktion auf eine An-
wendung einer elektro-magnetischen Kraft angeordnet sind, so daß der Dissezierab-
schnitt (104) als Folge der elektro-magnetischen Wechselwirkung gezielt verlagerbar
10 werden kann.
2. Objektträger nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch ein Barrierensubstrat zur
Stützung des Trägersubstrats.
- 15 3. Objektträger nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß oberhalb
einer Präparatoberfläche auf einer Vorderseite des Trägersubstrats (201) ein Deckelsub-
strat (202) zum Deckeln des Präparats (203) beim Dissezieren angeordnet ist.
- 20 4. Objektträger nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägersubstrat
(201) und das Deckelsubstrat (202) miteinander verklebt sind.
5. Objektträger nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeich-
net, daß auf einer Rückseite des Trägersubstrats (103; 201) eine Rückfläche gebildet
25 ist, auf welcher die Mobilisierungsmittel (111; 216) aufgebracht sind.
6. Objektträger nach einem der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß
zwischen der Präparatoberfläche auf der Vorderseite des Trägersubstrats (201) und einer
Rückfläche auf einer dem Trägersubstrat (201) zugewandten Rückseite des Deckelsub-
strats (202) optische Kopplungsmittel zum Optimieren optischer Eigenschaften im Be-
30 reich eines dissezierten Präparatabschnitts (211) vorgesehen sind.

7. Objektträger nach einem der Ansprüche 3 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß
zumindest im Bereich eines an dem Deckelsubstrat (202) gebildeten Deckel-Dissezier-
abschnitts (212) weitere Mobilisierungsmittel zum gezielten Verlagern des Deckel-
Dissezierabschnitts (212) zusammen mit dem Dissezierabschnitt (210) als Reaktion auf
5 die Anwendung der elektro-magnetischen Kraft angeordnet sind.
8. Objektträger nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeich-
net, daß das Trägersubstrat (103; 201) und/oder das Deckelsubstrat (202) aus Kunst-
stoff sind.
- 10 9. Objektträger nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeich-
net, daß das Trägersubstrat (103; 201) und/oder das Deckelsubstrat (202) jeweils als
eine Folie ausgebildet sind.
- 15 10. Objektträger nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeich-
net, daß der Dissezierabschnitt (104; 210) von dem Trägersubstrat (103; 201) und/oder
der Deckel-Dissezierabschnitt (212) von dem Deckelsubstrat (202) mittels Laserstrah-
lung trennbar sind.
- 20 11. Objektträger nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeich-
net, daß jeweilige Randabschnitte des Trägersubstrats und/oder des Deckelsubstrats
zumindest teilweise auf einem Stützrahmen gelagert sind.
12. Vorrichtung zum Dissezieren eines Präparats mit:
- 25 - einem Objektträgerhalter zum Aufnehmen eines Objektträgers (100; 200);
- Dissezierungsmitteln zum Dissezieren eines Präparats, das auf dem Objektträger (100;
200) angeordnet werden kann;
- einer Auffangeinrichtung zum Aufnehmen eines von dem Objektträger (100; 200),
welcher an dem Objektträgerhalter angeordnet werden kann, getrennten Dissezierab-
schnitts mit einem dissezierten Präparatabschnitt; und
30 - einer Krafterzeugungseinrichtung zum Erzeugen einer elektro-magnetischen Kraft
und zum Ausüben der elektro-magnetischen Kraft auf zumindest den Dissezierab-
schnitt des an dem Objektträgerhalter anzuordnenden Objektträgers (100; 200), um

eine Verlagerung des Dissezierabschnitts von dem Objektträger (100; 200) in die Auffangeinrichtung zu veranlassen.

- 5 13. Vorrichtung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Kraf-
terzeugungseinrichtung zum Erzeugen der elektro-magnetischen Kraft und zum Ausüben der
elektro-magnetischen Kraft auf zumindest den Dissezierabschnitt einen Dauermagneten
umfaßt.
- 10 14. Vorrichtung nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Kraf-
terzeugungseinrichtung zum Erzeugen der elektro-magnetischen Kraft und zum Aus-
üben der elektro-magnetischen Kraft auf zumindest den Dissezierabschnitt eine elektri-
sche Spannungsquelle zum Ausbilden eines elektrischen Feldes umfaßt.
- 15 15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 12 oder 14, gekennzeichnet durch eine
Mikroskopeinrichtung zum Mikroskopieren des zu dissezierenden Präparats.
- 16 16. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 12 oder 15, gekennzeichnet durch eine
Optikeinrichtung zum Führen einer Laserstrahlung beim Dissezieren des Präparats.
- 20 17. Verfahren zum Herstellen eines Objektträgers (100; 200), wobei das Verfahren die fol-
genden Schritte umfaßt:
- Bereitstellen eines Trägersubstrats (103) mit einem Dissezierabschnitt (104), wel-
cher beim Dissezieren eines Präparats (101) zusammen mit einem Präparatabschnitt
(105) von dem Trägersubstrat (103) getrennt werden kann; und
 - 25 - Anordnen von Mobilisierungsmitteln (111) zumindest im Bereich des Dissezierab-
schnitts (104), so daß als Reaktion auf eine Anwendung einer elektro-magnetischen
Kraft auf den Dissezierabschnitt (104) eine elektro-magnetische Wechselwirkung
zwischen den Mobilisierungsmitteln (111) und einer Krafteinrichtung ausgebildet
werden kann.
- 30 18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Mobilisierungs-
mittel (111) mit Hilfe des Auftrocknens einer Partikelsuspension auf dem Trägersub-
strat (103) aufgebracht werden.

19. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägersubstrat (103) eine Kunststoffolie ist, wobei die Kunststoffolie mit den Mobilisierungsmitteln, die in Form einer Partikellösung/-suspension verwendet werden, koextrudiert wird.

5 20. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägersubstrat (103) zur Unterstützung auf einem Barrierensubstrat gelagert wird.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß ein Rand des Trägersubstrats (103) zumindest teilweise auf einem Rahmen gelagert wird.

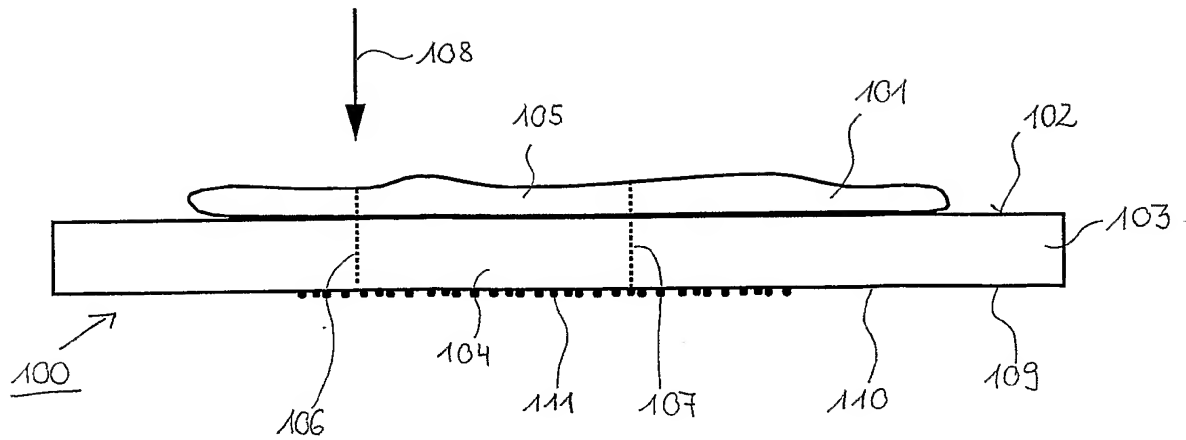


Fig. 1

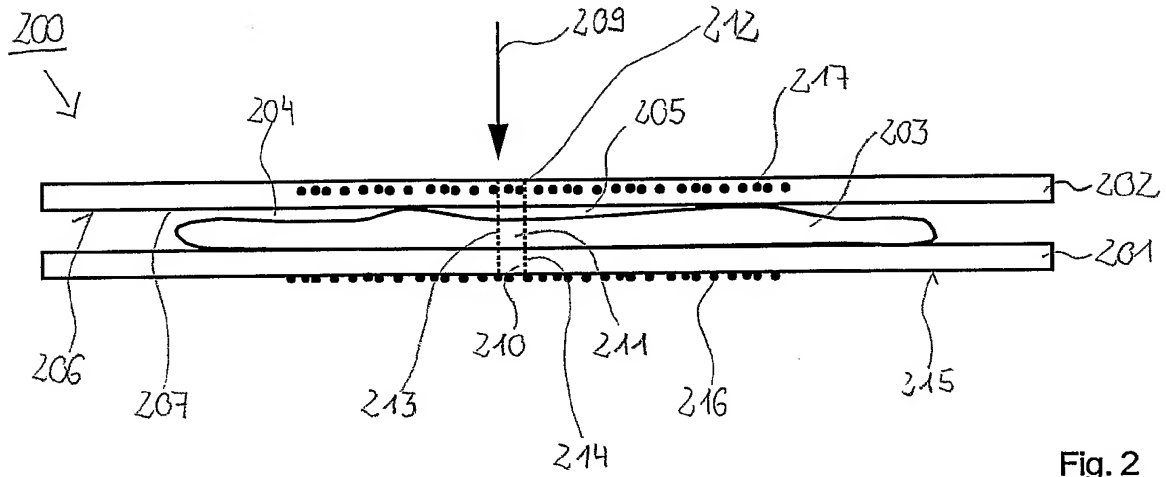


Fig. 2

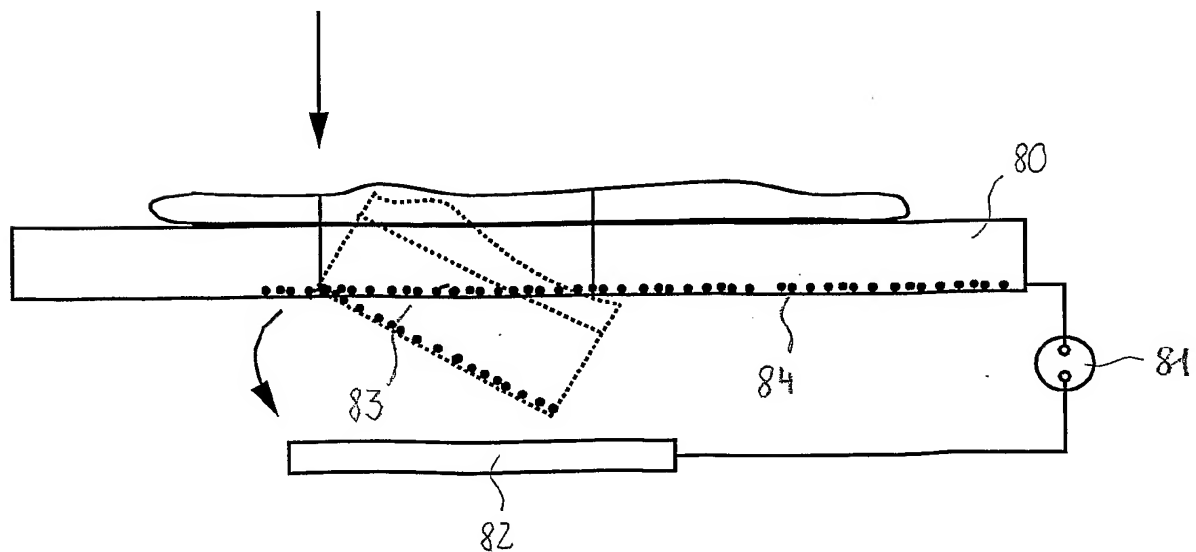
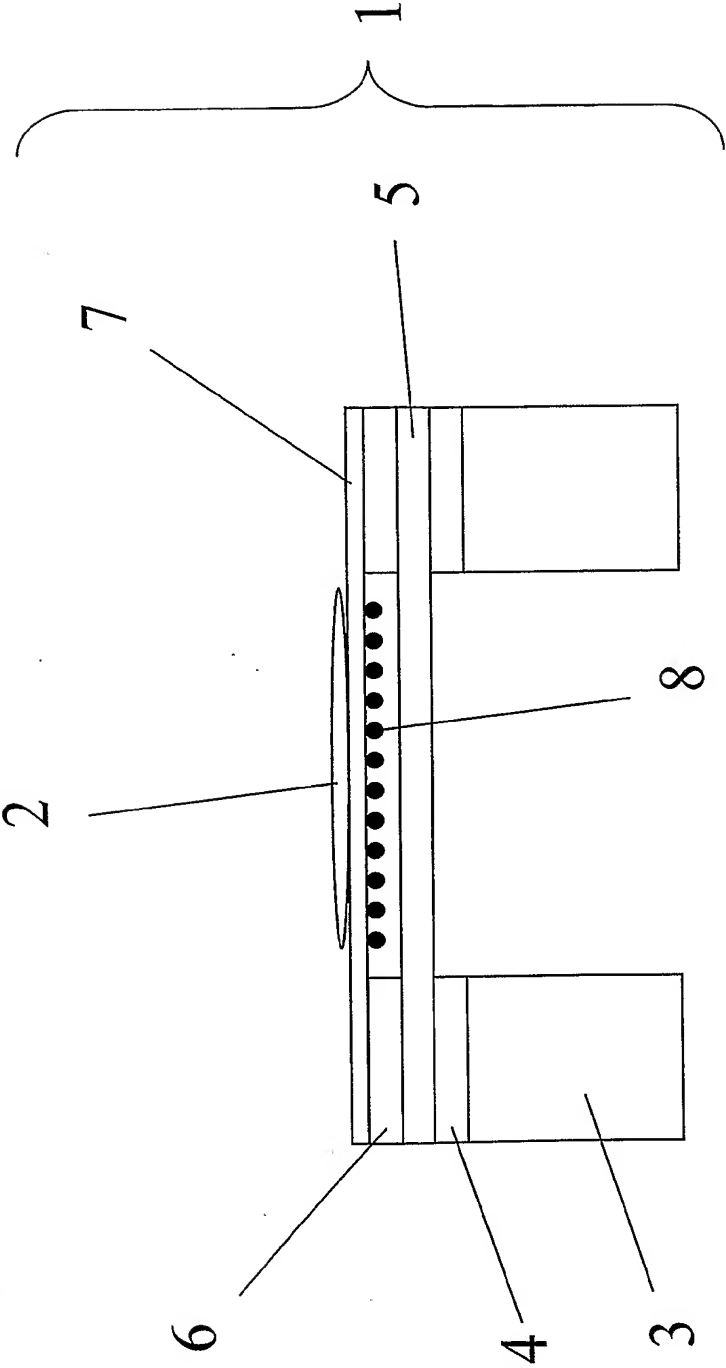


Fig. 8

Fig. 3



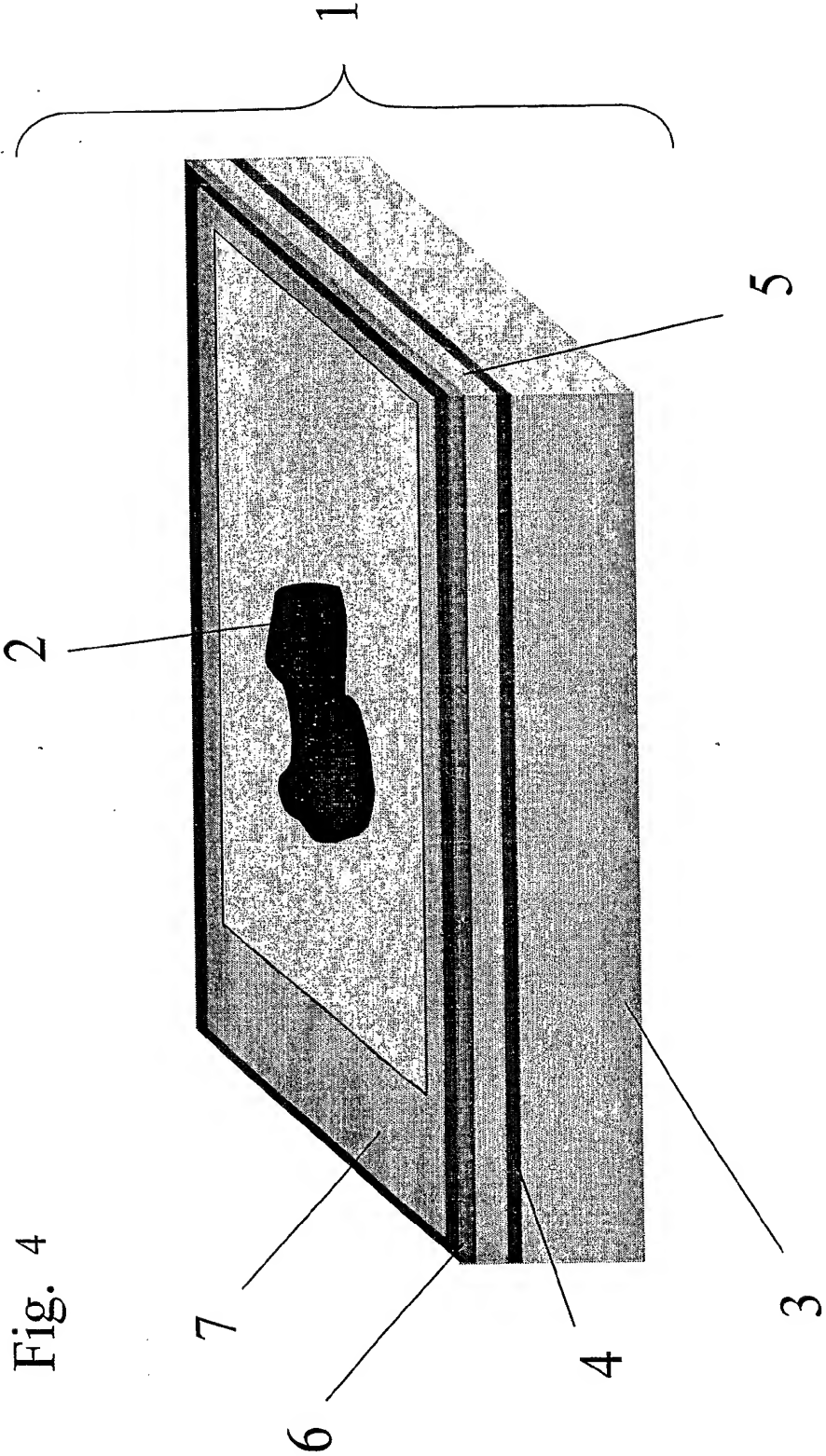


Fig. 5 A

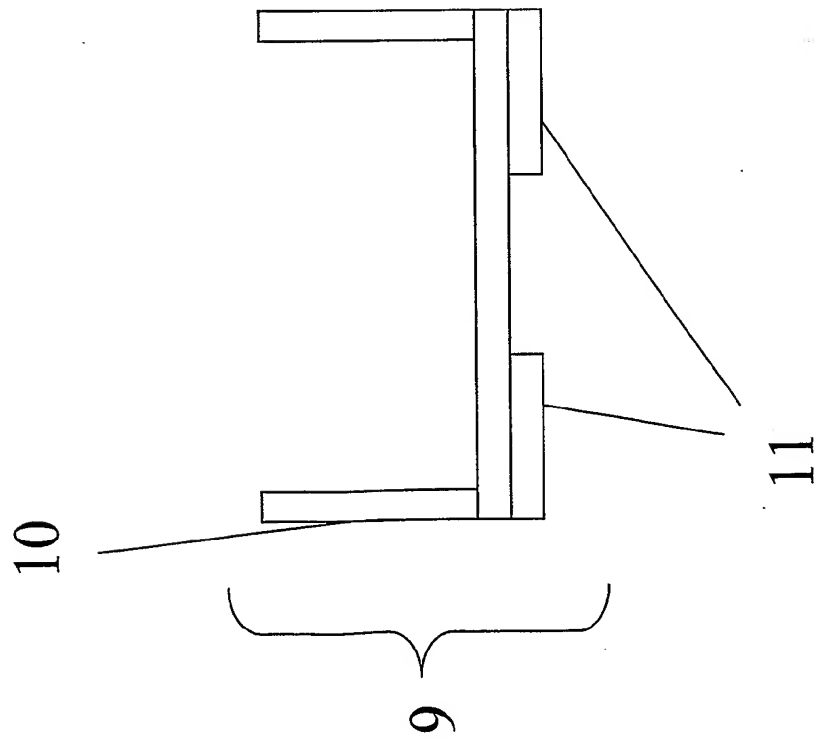
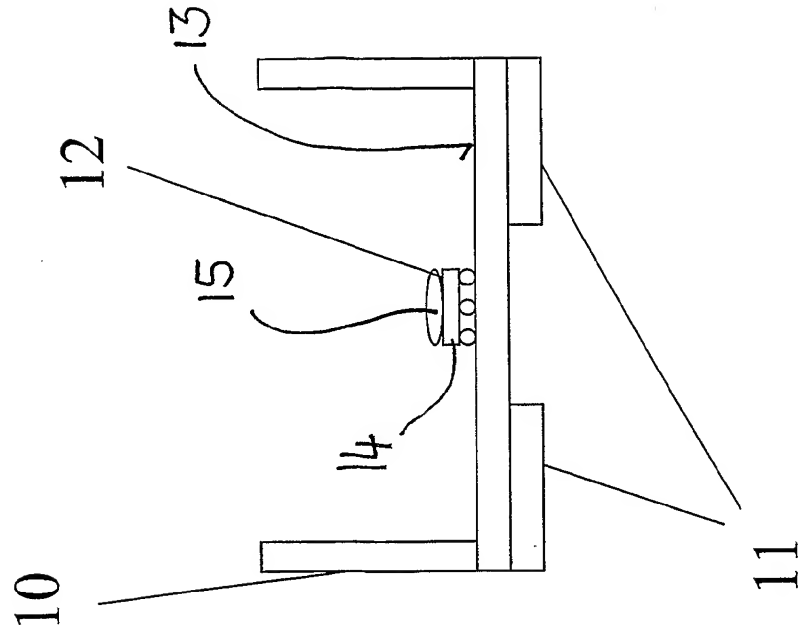


Fig. 5 B



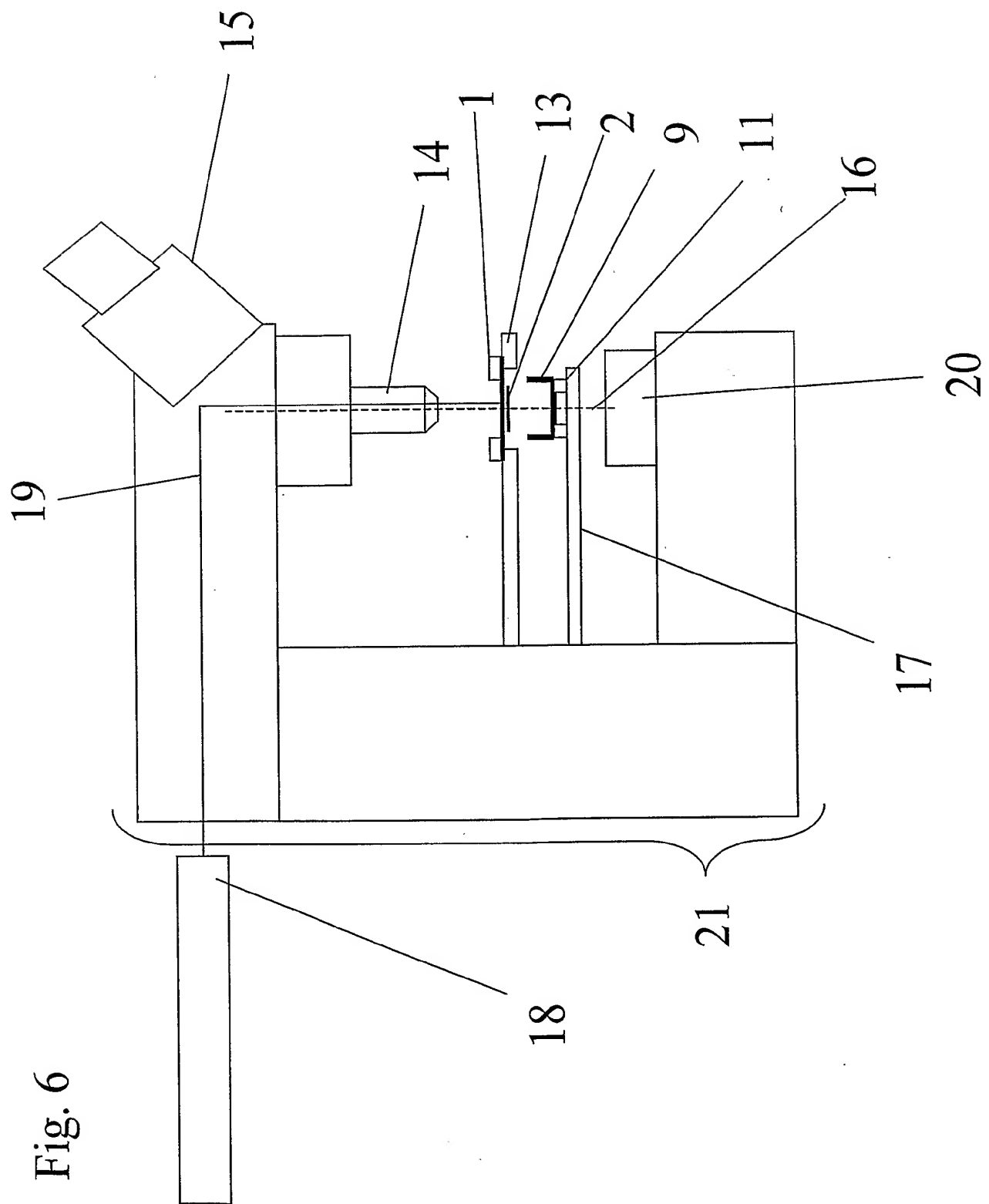
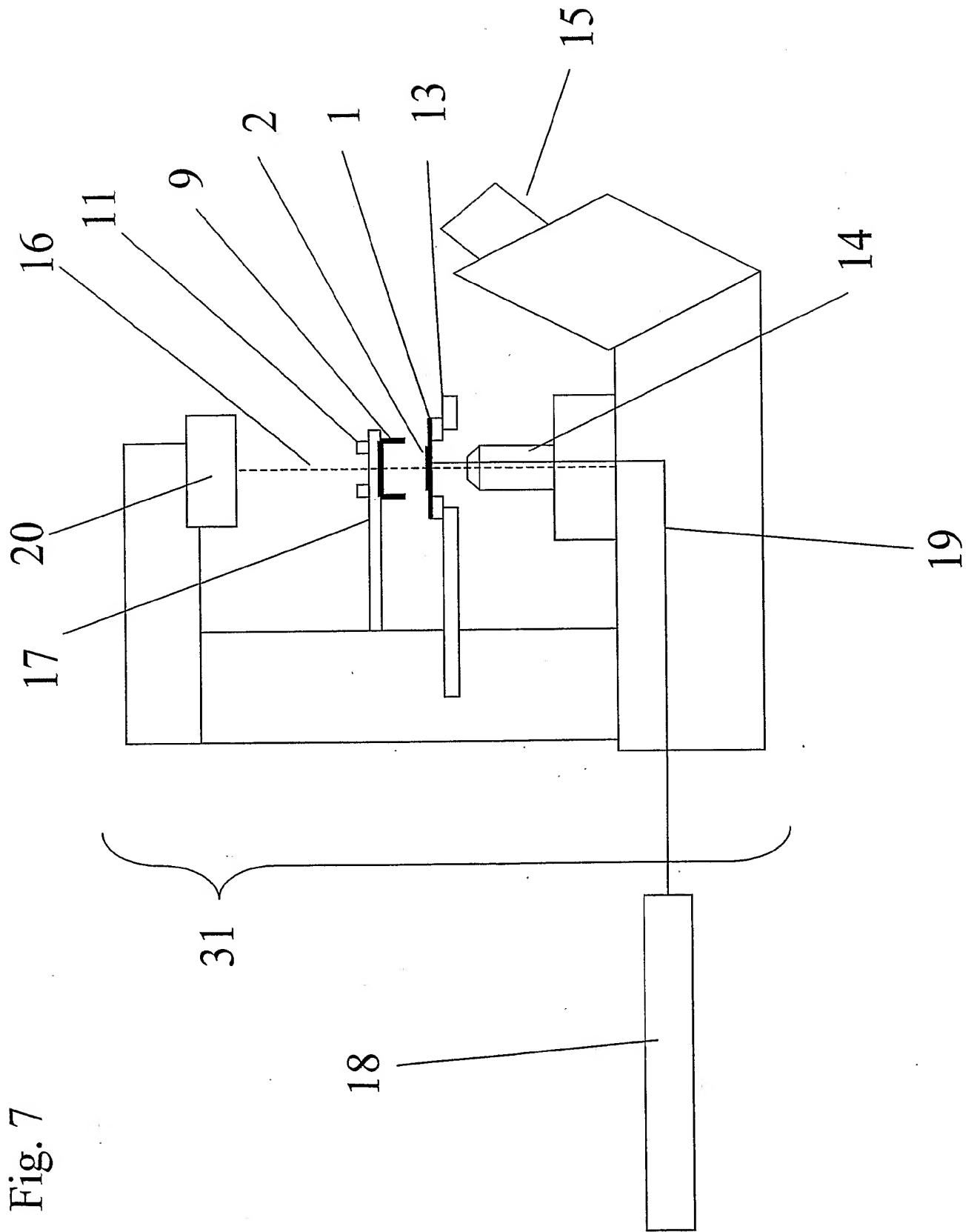


Fig. 7



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intel lional Application No

PCT/DE 02/02594

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 G01N1/04 G01N1/28 G02B21/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 G01N G02B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, INSPEC, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 198 04 800 A (BOEHM MALTE DR MED) 12 August 1999 (1999-08-12) abstract; figures 1,3,5 column 1, line 1 -column 1, line 52 column 1, line 67 -column 2, line 14 column 3, line 20 -column 3, line 35 column 3, line 56 -column 3, line 68 column 4, line 29 -column 4, line 38 ---	1-21
A	US 5 998 129 A (SCHUETZE KARIN ET AL) 7 December 1999 (1999-12-07) cited in the application the whole document ---	1-16
P,A	DE 100 43 506 C (LEICA MICROSYST GMBH) 6 December 2001 (2001-12-06) abstract; claim 1; figures 1-3 ---	1-16
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 November 2002

Date of mailing of the international search report

06/12/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Runser, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 02/02594

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	DE 100 39 979 A (P A L M GMBH) 7 March 2002 (2002-03-07) abstract; figures 1-3 -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 02/02594

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 19804800	A	12-08-1999	DE	19804800 A1	12-08-1999
US 5998129	A	07-12-1999	DE	19603996 A1	14-08-1997
			DE	19616216 A1	30-10-1997
			AT	196360 T	15-09-2000
			CA	2245553 A1	14-08-1997
			DE	29723120 U1	14-05-1998
			DE	59702347 D1	19-10-2000
			WO	9729354 A1	14-08-1997
			WO	9729355 A1	14-08-1997
			EP	0879408 A1	25-11-1998
			ES	2150754 T3	01-12-2000
			JP	3311757 B2	05-08-2002
			JP	2000504824 T	18-04-2000
DE 10043506	C	06-12-2001	DE	10043506 C1	06-12-2001
			EP	1186879 A2	13-03-2002
			JP	2002174778 A	21-06-2002
			US	2002056345 A1	16-05-2002
DE 10039979	A	07-03-2002	DE	10039979 A1	07-03-2002
			AU	9377701 A	25-02-2002
			WO	0214833 A1	21-02-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int ☐ nationales Aktenzeichen

PCT/DE 02/02594

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 G01N1/04 G01N1/28 G02B21/34

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 G01N G02B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, INSPEC, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 198 04 800 A (BOEHM MALTE DR MED) 12. August 1999 (1999-08-12) Zusammenfassung; Abbildungen 1,3,5 Spalte 1, Zeile 1 -Spalte 1, Zeile 52 Spalte 1, Zeile 67 -Spalte 2, Zeile 14 Spalte 3, Zeile 20 -Spalte 3, Zeile 35 Spalte 3, Zeile 56 -Spalte 3, Zeile 68 Spalte 4, Zeile 29 -Spalte 4, Zeile 38 ---	1-21
A	US 5 998 129 A (SCHUETZE KARIN ET AL) 7. Dezember 1999 (1999-12-07) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-16
P,A	DE 100 43 506 C (LEICA MICROSYST GMBH) 6. Dezember 2001 (2001-12-06) Zusammenfassung; Anspruch 1; Abbildungen 1-3 --- -/--	1-16



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. November 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06/12/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Runser, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, A	DE 100 39 979 A (P A L M GMBH) 7. März 2002 (2002-03-07) Zusammenfassung; Abbildungen 1-3 -----	1-16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 02/02594

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19804800	A	12-08-1999	DE	19804800 A1	12-08-1999
US 5998129	A	07-12-1999	DE	19603996 A1	14-08-1997
			DE	19616216 A1	30-10-1997
			AT	196360 T	15-09-2000
			CA	2245553 A1	14-08-1997
			DE	29723120 U1	14-05-1998
			DE	59702347 D1	19-10-2000
			WO	9729354 A1	14-08-1997
			WO	9729355 A1	14-08-1997
			EP	0879408 A1	25-11-1998
			ES	2150754 T3	01-12-2000
			JP	3311757 B2	05-08-2002
			JP	2000504824 T	18-04-2000
DE 10043506	C	06-12-2001	DE	10043506 C1	06-12-2001
			EP	1186879 A2	13-03-2002
			JP	2002174778 A	21-06-2002
			US	2002056345 A1	16-05-2002
DE 10039979	A	07-03-2002	DE	10039979 A1	07-03-2002
			AU	9377701 A	25-02-2002
			WO	0214833 A1	21-02-2002